UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1950-1951 — N° 124

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION DU FOIE SUR LES SÉCRÉTIONS OVARIENNES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 18 Juillet 1951

PAR

Jacques SOUMIREU-MOURAT

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX
CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Né à Bedous (Basses-Pyrénées), le 23 Juin 1920

Examinateurs de la Thèse

MM. RIVIÈRE, professeur ..... *Président*
MAYER, professeur .....
MAHON, agrégé ..... *Juges*
CHASTRUSSE, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1951

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536508_0042

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1950-1951 — N° 124

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION DU FOIE SUR LES SÉCRÉTIONS OVARIENNES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 18 Juillet 1951

PAR

Jacques SOUMIREU-MOURAT

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX
CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Né à Bedous (Basses-Pyrénées), le 23 Juin 1920

Examinateurs de la Thèse :

MM. RIVIÈRE, professeur ..... *Président*
MAYER, professeur .....
MAHON, agrégé ..... *Juges*
CHASTRUSSE, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN HONORAIRE : M. DUPÉRIÉ.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ, CREYX
Clinique chirurgicale	PAPIN, MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale.	REBOUL
Chimie	CHELLE
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants.	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique.	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	N...
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	BROUSTET

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), MESNARD (Pharmacie), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC, DUBARRY, F.-J.TRAISSAC, BERGOUIGNAN, LENG-LÉVY, POUYANNE
Chirurgie générale	LAUMONIER, CHAVANNAZ
Obstétrique	MAHON, CHASTRUSSE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'HÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	MARONNEAU
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER, PÉRY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI, COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	BABIN
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Pharmacie galénique	MESNARD
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER, VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE ET DE MA TANTE

A MA FEMME, A MES FILLES

En témoignage de toute mon affection.

A MON FRÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A TOUS MES PARENTS

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A MES AMIS

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX :

Externat :

1942. Monsieur le Professeur BONNIN.

Internat :

1943. Monsieur le Docteur BLANCHOT.

Monsieur le Docteur BALARD *(In Memoriam)*.

1944. Monsieur le Docteur CHENUT.

Monsieur le Docteur BARDON.

1945. Monsieur le Professeur JEANNENEY *(In Memoriam)*

Monsieur le Professeur PAPIN.

1946. Monsieur le Professeur MAGENDIE.

Monsieur le Professeur RIVIÈRE.

1947. Monsieur le Docteur BOURSIER.

Monsieur le Professeur RIVIÈRE.

AU DOCTEUR R. TINGAUD

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

AU DOCTEUR G. FAUGÈRE

ASSISTANT DES HÔPITAUX

AU DOCTEUR LAVIGNOLLE

ASSISTANT DES HÔPITAUX

AU DOCTEUR A. PÉTRIAT

ASSISTANT DES HÔPITAUX

Nous exprimons notre profonde reconnaissance pour tout le dévouement et l'amitié qu'ils nous ont témoignés.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHASTRUSSE

ASSISTANT DES HÔPITAUX

Que nous assurons de notre profonde gratitude pour l'extrême amabilité dont il a fait preuve à notre égard.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAHON

MÉDECIN ACCOUCHEUR DES HÔPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui nous a toujours conseillé avec bienveillance.
En témoignage de vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAYER

PROFESSEUR D'HISTOLOGIE ET D'EMBRYOLOGIE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui nous a inspiré ce sujet, nous a guidé et nous a conseillé au cours de la rédaction de ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre vive et bien sincère gratitude.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIVIÈRE

PROFESSEUR DE CLINIQUE D'ACCOUCHEMENTS

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Mon cher Maître,

Nous ne saurions jamais assez vous remercier pour tout ce que nous avons retiré de votre enseignement et de votre exemple dans ces quatre dernières années passées dans votre service.

Soyez assuré de toute notre respectueuse reconnaissance pour la grande bienveillance que vous n'avez cessé de nous témoigner.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION DU FOIE SUR LES SÉCRÉTIONS OVARIENNES

INTRODUCTION

Au premier abord, il paraît surprenant d'étudier l'action du foie sur les sécrétions ovariennes. En effet, il semble qu'il y ait peu de relations entre l'ovaire, qui déverse ses sécrétions dans la circulation générale par l'intermédiaire de la veine cave, et le foie, véritable barrage placé sur la circulation porte qui contrôle le sang veineux venant du tube digestif.

Et pourtant, il y a plusieurs années, des cliniciens avertis, tels que Chauffard, Fiessinger, Lœper, Parhon, Figarella [29], n'avaient-ils pas remarqué l'existence de « corrélations hépato-ovariennes » ? Les faits cliniques qui les avaient frappés se résumaient d'une part dans un retentissement génital des syndromes hépato-biliaires tels que retard dans l'instauration des règles et troubles des règles, et d'autre part dans des manifestations hépatiques au cours des états utéro-ovariens. Ces dernières manifestations étaient surtout observées au moment de la puberté, aux époques cataméniales, au moment de la grossesse et à la ménopause, c'est-à-dire au moment où le fonctionnement ovarien se modifiait de façon importante.

On avait cherché en vain l'explication de ces syndromes

hépato-ovariens dans des considérations embryologiques, histologiques ou anatomiques qui ne montraient aucune relation circulatoire, ni lymphatique, ni nerveuse directe.

Puis, la biologie est venue s'intéresser aussi à ce chapitre, peut-être pour en fournir l'explication; nous avons essayé de voir quelle était l'action du foie sur les sécrétions ovariennes au point de vue expérimental et tenté de reprendre ce problème et de soumettre à l'analyse expérimentale les corrélations entre la gonade et la glande hépatique (1).

---

(1) Travail effectué au Laboratoire d'Anatomie générale et d'Histologie (Professeur Mayer) Faculté de Médecine et au Centre de Biologie préventive Sécurité Sociale Bordeaux.

POSITION DU PROBLÈME

Les chercheurs se sont préoccupés du métabolisme des sécrétions ovariennes à partir du moment où, par des méthodes chimiques ou biologiques qui, nous le savons, prêtent souvent à discussion, ils ont pu se rendre compte que la plus grande partie des œstrogènes n'est pas éliminée, tout au moins sous une forme active.

On avait constaté que les œstrogènes introduits dans l'organisme disparaissent rapidement et qu'une infime partie seulement peut être retrouvée dans les urines ou dans les matières fécales. Ces faits ont été confirmés à diverses reprises depuis (Dingemanse et Laqueur [21], Fish, Dorfman [32], Glass, Edmonson et Soll [36], Heard-Hoffman [42-43], Pincus, Pearlman [84], Stroud [105]).

Après administration d'œstrogènes à des femmes castrées ou à des hommes, 20 p. cent au plus de ces substances sont éliminés. Cette excrétion est maximum dans les vingt-quatre premières heures et cesse de quarante-huit à quatre-vingt-seize heures après l'administration.

Franck, Golderger et Spielman [33] constatèrent que des œstrogènes (2.000 à 3.000 unités-souris) injectés par voie intraveineuse à une lapine isolée disparaissent du sang dans les trente minutes. On ne peut retrouver ces substances dans les diverses parties du corps.

Puisqu'il ne semble pas y avoir d'accumulation, il s'agit de déterminer le lieu de leur destruction ou de leur inactivation. Quel est l'organe responsable ? Telle est la question qui se pose.

HISTORIQUE

Actuellement, il est admis que le foie joue un rôle important dans le métabolisme des hormones sexuelles, mais ce n'est qu'en 1934 que cette fonction hépatique fut démontrée.

Avant cette date, on trouve une première période de recherches et de doute sur le lieu du métabolisme des œstrogènes. Silberstein, Molnar et Engel [101], utilisant le sang et le foie de chiens mâles, concluent que tous deux sont capables de détruire les œstrogènes *in vitro*. Fee, Marrian et Parkes [25] étudient des systèmes de perfusion cœur-poumons et reins; ils supposent que la disparition de l'œstrogène non retrouvé dans l'élimination peut être due à une oxydation produite au niveau du poumon. On voit par conséquent que le lieu de destruction ou d'inactivation des œstrogènes était fort discuté : foie, sang, poumons ?

Il faut arriver à Zondek [113-114] en 1934, pour attribuer au foie un rôle fondamental dans le métabolisme des œstrogènes.

DÉMONSTRATION DU ROLE DU FOIE

A partir de ce moment, divers travaux poursuivis *in vitro* et *in vivo* ont attiré l'attention sur le rôle du foie dans le métabolisme des hormones sexuelles.

Il nous a semblé qu'il serait fastidieux de rapporter chronologiquement les principales expérimentations. Il

nous a paru plus commode pour la clarté de l'exposé de les grouper suivant le type de l'expérience.

Expérimentation « in vitro ».

Certaines recherches ont été effectuées *in vitro*, en particulier celle de Zondek [113-114] en 1934. Ce dernier constate que les rongeurs n'éliminent pas d'œstrogènes. Après injection de fortes doses de ce dernier produit, des quantités minimes seulement sont retrouvées, soixante-douze heures après dans les corps des animaux finement broyés. Pour rechercher le lieu de leur transformation, Zondek mélange des broyats d'organes avec des solutions d'œstrogènes. Seul, le foie se montre capable de les inactiver, et dans cinq de ses sept expériences, il constate une perte du pouvoir œstrogénique de 90 % en cinq heures. Zondek suppose l'existence d'une œstrinase capable de rendre les œstrogènes inactifs. En 1940, Heller [45] obtient les mêmes résultats. En 1946, Samuels et Cauley [88] étudient également *in vitro* la vitesse du métabolisme des hormones stéroïdes en présence du foie de différentes espèces, en plongeant des tranches minces dans des solutions d'œstrone. Ils constatent que la vitesse de destruction des œstrogènes est plus rapide avec la glande hépatique de rat ou de souris qu'avec le foie humain. En 1948, Demeio, Rakoff, Cantarow et Paschkiss [19] font séjourner du foie dans des solutions d'œstradiol et constatent une inactivation complète par du foie frais dans un milieu d'oxygène ou d'air; tandis qu'il n'y a pas d'inactivation avec des morceaux de foie bouilli ou dans un milieu d'azote. Enfin, Coppedge, Segaloff et Sarett [17] ont constaté que la purée hépatique n'est pas aussi active que des tranches de foie, ce qui semble montrer que le système enzymatique nécessite l'intégrité cellulaire.

Mais les résultats de ces expériences faites sur des organes isolés et sujets à l'invasion bactériologique furent, sinon contestés, du moins tenus pour suspects.

Expérimentation « in vivo ».

Aussi, de nombreuses expériences faites *in vivo,* furent effectuées suivant différentes combinaisons pour contrôler ces faits. Nous pouvons les réunir en trois groupes.

a) Dans le premier, les auteurs expérimentent avec des *systèmes de perfusion.* En particulier Israël, Meranze et Johnston [53], en 1937, injectent des quantités connues d'œstrogènes dans des systèmes de perfusion cœur-poumons et cœur-poumons-foie, chez des chiens anesthésiés. Des échantillons sont prélevés avant l'injection d'œstrogène et pendant l'expérience, qui dure une heure et demie environ. Le taux d'œstrogène demeure constant dans les expériences de perfusion cœur-poumons. Dans les systèmes de perfusion cœur-poumons-foie, l'œstrogène disparaît rapidement en quinze minutes. Ils en déduisent que le foie détruit ou altère l'œstrogène circulant. Schiller [89] obtient les mêmes résultats avec les perfusions du foie seul.

b) D'autres auteurs essaient de vérifier ce rôle du foie en *déplaçant la source des hormones ovariennes dans des territoires drainés par la circulation porte.*

Les uns utilisent une source hormonale artificielle par inclusion de pellets ou injections d'hormones; les autres emploient une source naturelle en transplantant des ovaires au niveau de la rate ou du mésentère.

α) Utilisation d'une source artificielle d'œstrogène :

Divers auteurs constatent l'absence des *effets physiologiques habituels* de ces hormones.

Des cristaux de folliculine implantés dans la rate (Biskind [6], Biskind et Mark [10], Lipschütz et Carrasco [67], Segaloff [92-98-99]) ne provoquent pas d'effet œstrogénique sur les récepteurs.

Kochakian, Haskins et Bruce [60] implantent des pellets de progestérone à des lapines adultes femelles. L'implantation intramusculaire ou sous-cutanée provoque une ré-

ponse positive de la muqueuse utérine (test de Bouin et Ancel), alors que la progestérone implantée dans le mésentère est sans action sur cette dernière. De leur côté, Masson et Hoffman [74], Ferrin et Martens [28], au cours d'expériences à peu près analogues, constatent que l'activité de la progestérone administrée par voie intraportale est inférieure, à faibles doses, à celle injectée par voie sous-cutanée.

D'autres expérimentateurs explorent la répercussion du drainage porte des hormones, sur l'apparition de *phénomènes pathologiques* que l'on voit apparaître lorsque ces hormones sont introduites par voie sous-cutanée.

Tandis que, chez le cobaye, l'implantation sous-cutanée d'œstradiol détermine l'apparition de fibromes abdominaux, ces derniers n'apparaissent pas lorsque l'implantation est faite dans la rate (Lipschütz, Acuna et Carrasco [64 à 67]). Si un comprimé glisse partiellement hors de la rate, établissant un contact avec la cavité abdominale et la circulation générale, les fibromes apparaissent. Chez de jeunes lapins mâles, Biskind et Meyer [11] constatent que l'implantation d'œstrone dans la rate n'entraîne pas d'altération de structure des testicules observée chez les animaux témoins recevant l'hormone par voie sous-cutanée.

Les œstrogènes synthétiques (stilbœstrol, diéthyl-stilbœstrol et hexœstrol) sont également inactivés par le foie, mais en proportion moindre (Lipschütz [70], Ségaloff [93], Zondek [117]).

β) Utilisation d'une source naturelle d'œstrogène :

Divers auteurs ont étudié l'action du foie sur les sécrétions ovariennes en greffant les ovaires sur le territoire de la veine porte. Ils constatent l'absence des répercussions physiologiques correspondant à un fonctionnement ovarien normal.

Golden et Sevringhaus [38] constatent que, chez des rates dont les ovaires sont greffés à l'aisselle, les cycles recom-

mencent huit à vingt jours après l'intervention; chez les rates dont les ovaires sont greffés sur le mésentère, on ne constate aucun signe d'apparition du rut après quarante jours. Si on implante leurs ovaires au niveau de l'aisselle, l'œstrus réapparaît vingt jours après. M. Biskind et G. Biskind [7] obtiennent les mêmes résultats. Lipschütz, Ponce Léon et Woywood [69] greffent les ovaires dans la rate du cobaye; ces ovaires présentent une activité fonctionnelle très nette avec de gros follicules hémorragiques et souvent des corps progestatifs, mais l'utérus et les glandes mammaires sont très atrophiés. Après la greffe des ovaires sur le mésentère, Engel [24] constate que l'utérus subit une involution rapide.

Ainsi, par ces expériences, on constate que les hormones ovariennes introduites dans la circulation porte ne provoquent ni les réactions physiologiques caractéristiques des récepteurs hormonaux, ni les réactions pathologiques obtenues, lorsque ces hormones sont introduites par voie sous-cutanée.

c) Enfin, dans le troisième et dernier groupe d'expériences *in vivo,* les auteurs ont pu constater que des *hépatectomies partielles ou des lésions hépatiques* produites par certains régimes ou par des intoxications entraînent une disparition moins rapide des œstrogènes dans l'organisme.

Segaloff [94], en 1946, montre qu'après hépatectomie partielle chez la souris la quantité d'œstradiol nécessaire pour avoir 50 p. cent d'œstrus est réduite de un tiers avec des injections sous-cutanées et des quatre cinquièmes pour des injections intra-spléniques. Schiller et Pincus [90], Roberts et Szego [86] obtiennent les mêmes résultats.

Cantarow [13] intoxique des rates de vingt et un jours par un mélange de tétrachlorure et d'alcool entraînant ainsi une atteinte aiguë du foie. Il constate par la suite une augmentation importante du poids de l'utérus (test d'Astwood) due à un défaut d'inactivation des œstrogènes. Talbot [107], Pincus et Martin [83] confirment ces mêmes résultats.

Kricheski, Glass et Furlong [61] constatent que, chez le cobaye intoxiqué par le tétrachlorure de carbone, l'excrétion d'œstrogène est considérablement augmentée pendant cinquante jours.

Biskind [8] (1942), Drill et Pfeiffer [22] (1946), Jailer [54] (1948) soumettent des rats à un régime carencé en vitamine B. Ils ont constaté que, chez ces animaux, le foie perd le pouvoir d'inactiver l'œstrogène introduit dans la circulation porte. Shipley et Gyorgy [100] provoquent des altérations du foie en soumettant des rates ovariectomisées à des régimes riches en graisses et pauvres en protéines. L'œstrone injectée dans la circulation porte n'était pas inactivée. Plus récemment, Ferret [26-27] a montré le rôle des hépatites diététiques sur la fonction d'inactivation de l'œstradiol par le foie. Enfin, Aragona et Panicio [3] (1949) observent, par l'administration d'œstrogène, le développement de tumeurs conjonctives chez des cobayes dont le foie est lésé par du tétrachlorure de carbone.

Par conséquent, toute atteinte hépatique par exérèse d'une partie du parenchyme hépatique ou par administration d'un produit toxique ou d'un régime carencé, semble entraîner une diminution de l'inactivation des œstrogènes. Ainsi, toutes ces expérimentations semblent plaider en faveur de l'activité hépatique dans le métabolisme des stéroïdes sexuels. La présence des organes génitaux (ovaires, utérus) n'est pas indispensable (Fish, Dorfman [31], Pearlman, Pincus [79]).

Il nous a paru intéressant de soumettre ce problème à l'investigation expérimentale en pratiquant des autogreffes d'ovaires sur le mésentère de rates et de lapines (Mayer et Soumireu [76-77]).

Cette expérimentation est sûrement la plus simple qui puisse se concevoir, étant donné qu'il s'agit d'une simple réaction biologique sur un seul animal. Ce dernier se trouve être la source d'hormones drainées par le système porte et leurs effets sont contrôlés sur ses propres organes récepteurs.

Nous avons choisi deux animaux particulièrement sensibles dont la physiologie ovarienne est bien connue et dont les réactions des effecteurs sont très nettes :

— D'une part, la rate, dont la muqueuse vaginale est particulièrement sensible aux œstrogènes (test d'Allen et Doisy) et dont les variations sont un témoin fidèle des différentes phases du cycle ovarien.

La rate est un animal à ovulation spontanée : son cycle ovarien dure en moyenne quatre à six jours et comprend une phase folliculaire ou œstrale et une phase lutéinique : la première est caractérisée par la croissance folliculaire aboutissant à la ponte ovulaire, la seconde est dominée par l'évolution d'un corps jaune dont la durée n'excède pas trois jours et qui ne semble pas fonctionnel. Le cycle ovarien se répercute grâce aux variations de sécrétions hormonales sur la muqueuse vaginale dont les modifications peuvent être suivies par le frottis vaginal. La phase de l'œstrus (folliculaire) est caractérisée par la présence de placards anucléés; la deuxième phase, celle du post-œstrus (lutéinique) se manifeste par l'apparition de cellules nucléées. L'utérus et la glande mammaire présentent relativement peu de modifications au cours du cycle.

— D'autre part, la lapine, dont la muqueuse utérine répond d'une manière particulièrement nette à la progestérone (test de Bouin et Ancel).

C'est un animal à ovulation provoquée dont les cycles comprennent également deux phases : l'une folliculaire, l'autre progestative. Celle-ci peut être mise en évidence par l'artifice expérimental de la mise au mâle à canaux déférents ligaturés (Bouin et Ancel) et dont l'intervention déclenche un réflexe neuro-pituitaire, la rupture folliculaire et la métamorphose progestative du follicule rompu. La durée de cette pseudo-grossesse est de seize jours alors que la grossesse obtenue par rapprochement sexuel normal est de trente-deux jours. Si la lapine est isolée dans une cage, le cycle reste bloqué au stade folliculaire, la phase proges-

tative n'apparaît pas. Le comportement sexuel de l'animal est un test de l'état hormonal. En effet, la lapine n'accepte pas le mâle après castration et refuse également le mâle durant la phase progestative ou gestative.

Un autre test beaucoup plus fidèle est la structure des différents effecteurs : utérus et glandes mammaires. Au cours de la phase progestative ou gestative, la muqueuse utérine présente l'image de la dentelle utérine de Bouin et Ancel. Cette structure évolue au cours de la grossesse, comme le montre le procédé de la corne utérine stérile. La glande mammaire prolifère considérablement et son système lobulo-alvéolaire est très développé.

Nous étudierons successivement :

1° La technique suivie, puis les résultats constatés soit au point de vue macroscopique, soit au point de vue microscopique. Les recherches ont été poursuivies par les méthodes histophysiologiques comprenant des techniques expérimentales, opératoires sur les espèces choisies, et la vérification des résultats observés par la technique histologique.

2° Les hypothèses et les explications proposées pour expliquer les phénomènes observés.

3° Quelques considérations générales et cliniques relatives à l'action du foie sur les sécrétions ovariennes.

TECHNIQUES

A. — TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

1° *Recherches sur les lapines*

Les expériences ont été poursuivies sur des lapines de 1 k. 500 à 3 kilos. Deux types d'autogreffes ont été réalisés : des greffes bilatérales et unilatérales.

a) *Autogreffes bilatérales :*

L'opération est pratiquée en deux temps sous anesthésie à l'éther. Au cours de la première intervention par laparotomie médiane ou dorso-latérale, les pédicules reliant l'ovaire à la paroi sont sectionnés. L'ovaire libéré est fixé à la face postérieure du mésentère d'une anse intestinale par un ou deux points au catgut fin.

Le deuxième temps est pratiqué dix à vingt jours après la première intervention. Les deux ovaires greffés sont libérés de leurs pédicules les reliant à la trompe et par conséquent de leurs connexions avec la circulation générale. Le premier temps permet généralement aux ovaires de contracter des adhérences au contact du mésentère et d'être pénétrés par des vaisseaux mésentériques. Cette technique en deux temps nous a donné de meilleurs résultats que la technique des greffes en un temps.

Chez un certain nombre d'animaux, seul le premier temps a été pratiqué : les ovaires sont pénétrés de vaisseaux mésentériques mais gardent leurs connexions vasculaires normales. Cette expérience permettra d'éliminer le

rôle du déplacement de l'ovaire et de sa situation ectopique dans les résultats obtenus. Chez la plupart des animaux des différentes séries expérimentales, une biopsie d'un fragment de corne est pratiquée pour apprécier l'état utérin au début de l'expérimentation.

b) *Autogreffes unilatérales :*

Les greffes ont été réalisées par la technique précédente en intervenant sur un seul ovaire, l'autre étant laissé en place. Ces greffons unilatéraux ont généralement survécu plus difficilement que les greffons bilatéraux, phénomène général pour la technique des greffes.

Toutes les lapines ont été sacrifiées, suivant le cas, deux à cinq mois après la première intervention. Toutes ont été mises au mâle avant la mort pour éprouver leur comportement sexuel.

2° *Recherches sur les rates :*

Les opérations ont été pratiquées sur trente rates pesant de 80 à 100 grammes. Une laparotomie médiane permet la section des pédicules ovariens des deux ovaires. Ceux-ci, entièrement isolés en un temps de leurs connexions vasculaires, sont enfouis dans le mésentère d'une ou deux anses intestinales. Aucun point de suture ne fixe les greffons. La localisation exacte des greffons est faite à l'autopsie, qui est pratiquée trois mois après l'opération. Durant la période d'expérience, des frottis vaginaux sont pratiqués périodiquement pour explorer la présence ou l'absence de cycles ovariens.

B. — TECHNIQUES HISTOLOGIQUES

Les différentes pièces prélevées (ovaires, utérus, vagin, glande mammaire, hypophyse) ont été fixées au liquide de Bouin, incluses à la paraffine, coupées à 7μ et colorées aux techniques ordinaires. Pour certaines pièces, des tech-

niques spéciales ont été utilisées comme la recherche du glycogène par le carmin de Best.

Les résultats étant appréciables déjà macroscopiquement, aucune technique cytologique n'a été nécessaire pour éclairer les problèmes posés, sauf pour l'étude de la glande pituitaire.

RÉSULTATS

1° *Expériences poursuivies sur la lapine :*

a) Le comportement des animaux, l'un des tests de l'état hormonal de l'animal, a été exploré par la mise au mâle au terme de l'expérience. L'animal est immédiatement sacrifié après les essais de couverture.

Toutes les lapines, dont les deux ovaires ont été greffés, ont refusé le mâle (certains de ces animaux ont présenté à l'autopsie des résorptions soit unilatérales, soit bilatérales des greffons. Les autres possédaient des greffons vivants). Les lapines avec un seul ovaire greffé ont accepté le mâle.

b) L'examen macroscopique et microscopique a porté d'une part sur les ovaires greffés, d'autre part sur l'étude de la structure des effecteurs : utérus et glandes mammaires.

Les résultats des greffes bilatérales complètes sont variables suivant que les deux greffons sont restés en vie, que les deux greffons ont été résorbés, que l'un des greffons a survécu alors que l'autre a disparu.

Dans le cas de résorption totale, les ovaires n'ont pas été retrouvés. Seule la présence de catgut, d'adhérences se manifestant au point de vue microscopique par des réactions cellulaires du type granulome de résorption permet de localiser la situation préalable des greffons. Le tractus génital et la glande mammaire sont ceux d'un castrat. L'utérus est filiforme, pâle et petit. Le myomètre et la muqueuse sont atrophiés ; celle-ci, mince, ne porte presque pas de glandes utérines,

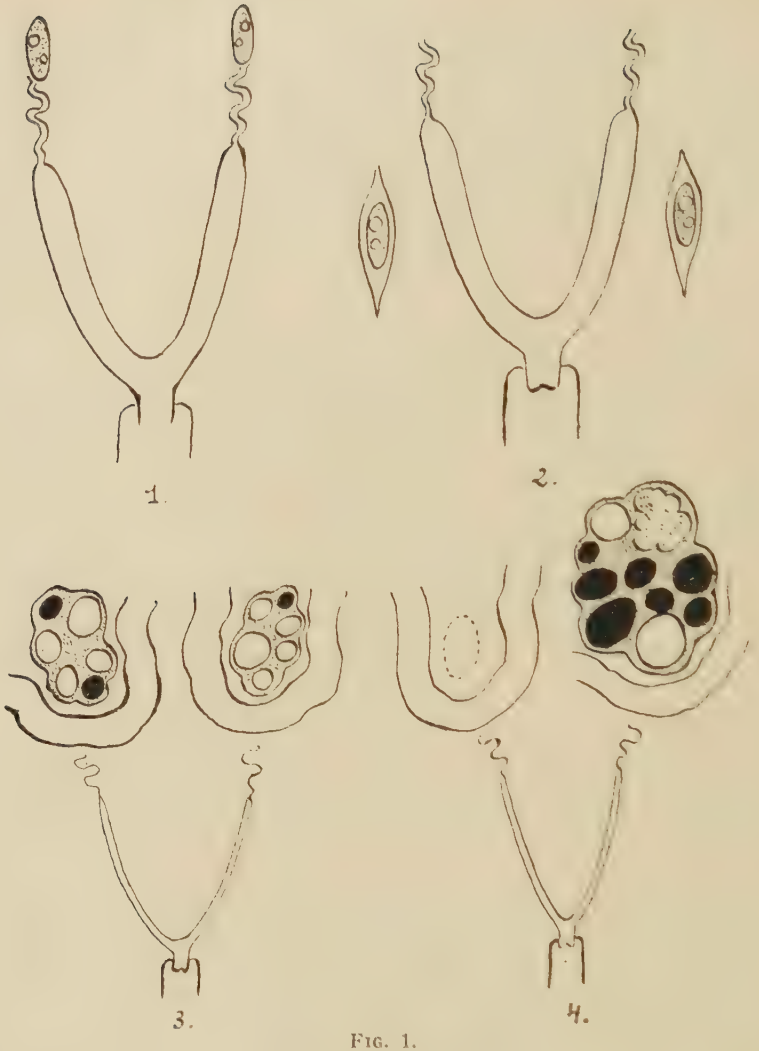

FIG. 1.

SCHÉMA DE L'EXPÉRIENCE.

1. tractus génital normal. L'utérus est conditionné par les ovaires.
2. greffe des ovaires dans le territoire de la circulation générale (dans le tissus sous-cutané par exemple). L'utérus est conditionné par les sécrétions ovariennes.
3. greffe des ovaires sur le territoire de la circulation porte (sur le mésentère). Les deux ovaires ont survécu. L'utérus est atrophié et n'est pas conditionné par les sécrétions ovariennes. Les ovaires sont très hypertrophiés et présentent de nombreux follicules kystiques et hémorragiques.
4. greffe des ovaires sur le territoire de la circulation porte (sur le mésentère). L'un des deux ovaires a été résorbé; l'autre s'est considérablement hypertrophié et présente des follicules kystiques, hémorragiques et des corps progestatifs. L'utérus est atrophié et n'est pas conditionné par les sécrétions ovariennes.

Lorsque l'un des deux ovaires greffés ou les deux greffons sont restés en vie, le fait le plus remarquable est la dissociation entre l'image macroscopique et microscopique des ovaires et celles du tractus génital, en particulier de l'utérus. Elle peut se résumer ainsi : les effecteurs hormonaux (cornes utérines, vagin, glandes mammaires) sont complètement atrophiés, alors que les ovaires greffés sont très hypertrophiés et ont acquis tous les signes histologiques d'une grande activité (fig. 1). Les cornes utérines sont pâles et filiformes. L'endomètre est très mince. L'épithélium, formé de cellules foncées à noyaux chargés en chromatine, ne développe que de rares et peu profondes invaginations glandulaires. Le chorion est dense, pauvre en vaisseaux, et le myomètre réduit de taille (fig. 2). Cette image contraste avec celle obtenue au début de l'expérimentation par biopsie : l'endomètre était bien vascularisé; les glandes étaient nombreuses et le muscle utérin épais (fig. 3).

L'image des ovaires greffés est différente, d'une part, suivant que les deux ovaires ont survécu, ou que l'un des deux ovaires a disparu par résorption; d'autre part, suivant la durée de l'expérience (fig. 4, 5).

Lorsque les deux ovaires ont survécu, leur taille est environ celle d'un pois au bout de deux ou trois mois d'expérience (fig. 4, 5). Tantôt parfaitement visibles sur le mésentère ou sur la paroi de l'intestin, ils sont, d'autres fois, complètement masqués par des adhérences. L'examen macroscopique et histologique des ovaires révèle l'existence de nombreux follicules kystiques et hémorragiques, souvent adossés les uns aux autres et dont le développement ne respecte que quelques territoires du stroma. La granulosa de très nombreux follicules est souvent réduite à une ou deux couches cellulaires et a parfois complètement disparu. Dans les régions où ces follicules kystiques ne sont pas très nombreux, on reconnaît la présence de follicules primordiaux et primaires normaux. Les follicules évolutifs

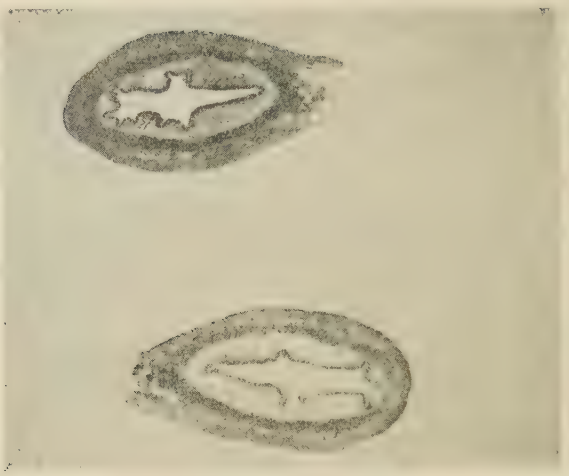

FIG. 2.

(Gr. = 10 ×)

Cornes utérines d'une Lapine dont les deux ovaires ont été greffés sur le mésentère. Trois mois et demi après l'opération, atrophie complète de l'utérus qui est de taille réduite et ne possède que de rares et peu profondes invaginations glandulaires.

FIG. 3.

(Gr. 10 ×)

Cornes utérines de Lapines prélevées par biopsie au moment de l'opération : aspect normal, muqueuse très développée avec nombreuses glandes profondes. Comparer avec l'aspect des cornes utérines trois mois et demi après l'intervention (fig. 2).

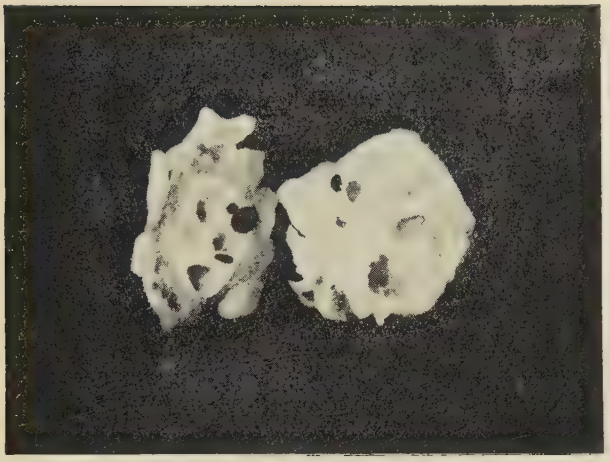

FIG. 4.

(Gr. = 2 ×)

Aspect macroscopique de deux ovaires de Lapines greffés sur le mésentère. Présence de follicules hémorragiques et kystiques (un mois et demi après l'opération).

FIG. 5.

(Gr. = 2 ×)

Aspect macroscopique d'un ovaire de Lapine greffé sur le mésentère. Le deuxième ovaire, transplanté en même temps, a été résorbé; trois mois et demi après l'opération, grosse hypertrophie de l'ovaire, follicules kystiques, hémorragiques et corps progestatifs.

et atrétiques sont très rares. Après un mois d'expérience, les ovaires ne portent que des follicules kystiques ou hémorragiques mais aucun corps jaune.

Lorsque l'un des ovaires a été résorbé, l'autre ayant survécu, le greffon restant présente des aspects différents sui-

Fig. 6.

Schéma de l'ovaire représenté par la fig. 5.

En blanc : follicules kystiques.
En noir : follicules hémorragiques.
En pointillé : corps jaunes.

vant le moment du prélèvement. Sa taille a déjà beaucoup augmenté au bout d'un mois d'expérience. Il héberge de nombreux et très volumineux follicules hémorragiques et quelques rares nodules progestatifs en involution, formés de cellules à cytoplasme très clair, à noyaux fripés.

Au bout de trois mois et demi, l'ovaire restant s'est considérablement hypertrophié et son aspect est extrê-

mement polymorphe (fig. 6). Il ne contient plus que de très rares follicules primaires. Tous les follicules sont hémorragiques, même les plus petits. La plupart d'entre eux sont énormes et font hernie à la surface de l'ovaire (fig. 7, 8). Le greffon porte en outre des corps jaunes d'aspects différents : les uns sont très volumineux et sont constitués de cellules très claires rappelant aux techniques ordinaires

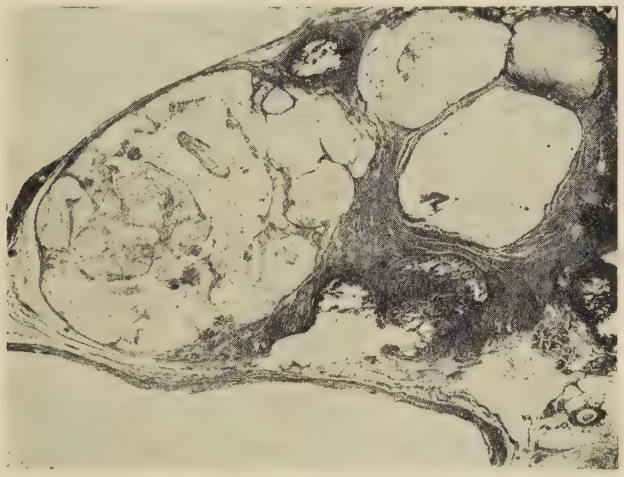

Fig. 7.

(Gr. = 10 ×)

Ovaire représenté par la fig. 6. Fragment portant des follicules kystiques, et à gauche un corps progestatif à cellules très claires.

les cellules déciduales de l'utérus gravide de la lapine, mais dépourvues de glycogène (fig. 9). D'autres corps jaunes sont plus petits, comprimés par des follicules kystiques, mais possèdent un aspect floride. Leurs limites sont peu nettes; ils sont situés en plein parenchyme ovarien, leurs cellules volumineuses et éosinophiles semblent en pleine activité (fig. 10). Il est difficile de dire, à la lecture des coupes, si ces deux aspects correspondent à des générations successives ou à une différence d'évolution d'une seule génération de corps jaunes. La glande interstitielle est souvent abondante et la vascularisation du greffon intense.

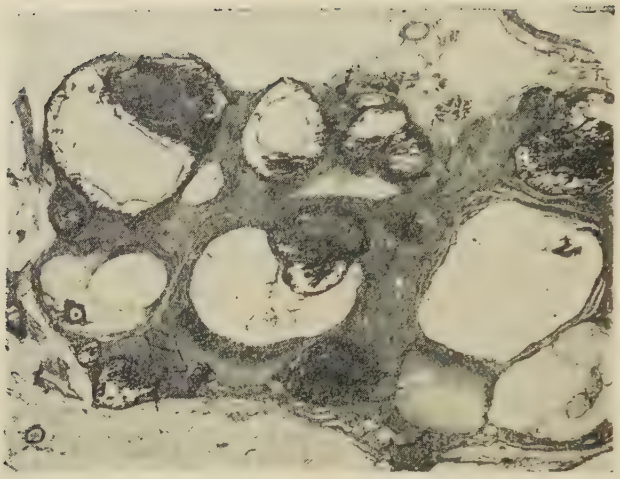

Fig. 8.

(Gr. = 10 ×)

Ovaire représenté par la fig. 6. Fragment portant des follicules kystiques et hémorragiques. Entre le follicule kystique situé au centre de la figure et celui de droite, un corps progestatif petit, d'aspect récent.

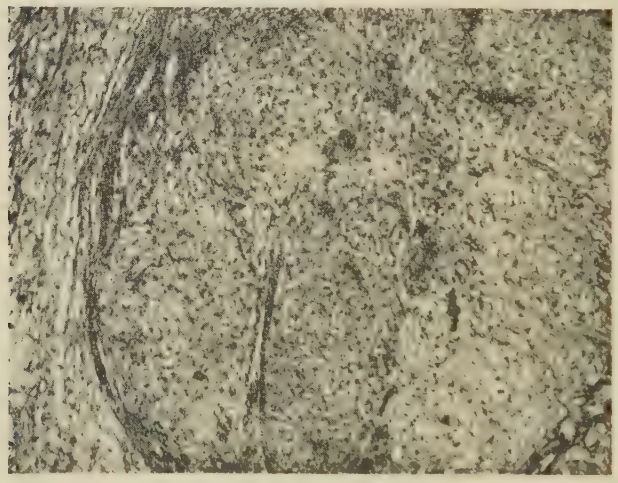

Fig. 9.

(Gr. = 100 ×)

Image à un plus fort grossissement du corps progestatif représenté sur la fig. 7. Cellules très claires, ressemblant à des cellules déciduales mais ne contenant pas de glycogène.

Les *résultats de greffes bilatérales incomplètes* (déplacement de l'ovaire, fixation sur le mésentère intestinal, sans rupture des connexions vasculaires de la circulation générale) peuvent se résumer ainsi : tractus génital (cornes utérines, glandes mammaires) analogue à celui d'un animal ayant des ovaires en situation normale. Les ovaires

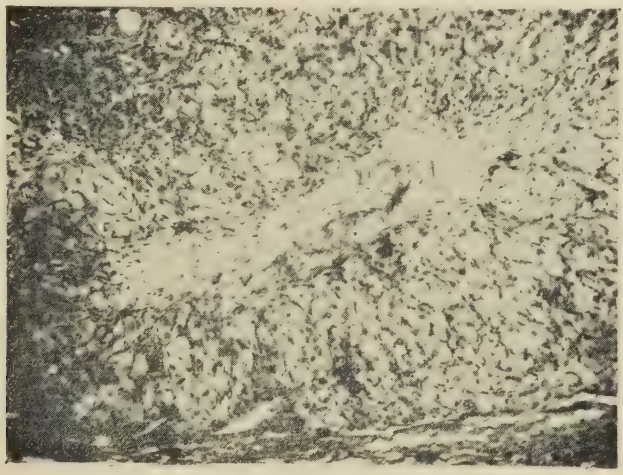

Fig. 10.

(Gr. = 110 / 1)

Image à un plus fort grossissement du corps progestatif représenté sur la fig. 8. Limites peu nettes, cellules éosinophiles semblant en pleine activité; centre fibreux.

sont enfouis dans les anses intestinales. Ils ne présentent ni follicules hémorragiques, ni follicules kystiques, ni corps jaunes.

Les *résultats des greffes unilatérales* se rapprochent des précédents et sont très différents de ceux obtenus par la greffe bilatérale. Les cornes utérines sont normales, la muqueuse et le myomètre sont bien développés. Les ovaires sont normaux. L'ovaire greffé présente des adhérences, mais son parenchyme est normal, ainsi que celui de l'ovaire laissé en place. Il ne porte ni follicule hémorragique ou

kystique, ni aucun corps jaune. L'appareil folliculaire et la glande interstitielle sont normaux.

En conclusion, cette image est d'autant plus nette et plus complexe que l'expérience a duré plus longtemps et que la quantité totale de parenchyme ovarien restant est plus réduite.

— La greffe bilatérale complète des ovaires conduit à une hypertrophie considérable des ovaires qui présentent un aspect voisin de celui que l'on observe au cours de certaines réactions de diagnostic de grossesse (Brouha, Friedman). Les cornes utérines, témoins de l'activité ovarienne dans les conditions normales, sont complètement atrophiées et présentent une image de castration. Les effecteurs ne sont donc plus conditionnés par les ovaires.

— La greffe bilatérale incomplète des ovaires ou la greffe unilatérale, l'autre ovaire restant en place, ne modifient ni l'image ovarienne, ni l'image des effecteurs. Les deux restent normales malgré le déplacement des ovaires, bilatéral dans le premier cas, unilatéral dans le second. Les effecteurs sont donc restés conditionnés par les ovaires.

2° *Expériences poursuivies chez les rates* (1).

a) *Les frottis vaginaux* poursuivis chez les rates en expériences ont permis de classer les animaux en trois séries.

L'une comprend les rates chez lesquelles les frottis témoignent d'un état d'anœstrus permanent sans retour périodique de cellules kératinisées.

L'autre comprend des animaux chez lesquels le frottis vaginal présente des modifications cycliques, mais irrégulières, avec périodes d'œstrus atypiques.

Enfin, chez les rates de la troisième série, le frottis vaginal présentait pendant la période d'exploration (un mois environ) une image d'œstrus permanent.

Les résultats de la première série correspondent, d'une

(1) Recherches poursuivies au Centre de Biologie préventive, Sécurité Sociale, Bordeaux.

part, aux rates chez lesquelles les deux greffons ovariens étaient fixés sur des territoires drainés par la circulation porte et n'avaient pas contracté d'adhérences avec la paroi abdominale; d'autre part, aux animaux dont les greffons s'étaient résorbés complètement.

Les frottis du deuxième et du troisième type correspon-

FIG. 11.
(Gr. = 3 ×)

Auto-greffe des deux ovaires de Rates sur le mésentère. Les deux ovaires ont survécu et sont localisés sur la paroi intestinale. L'utérus est atrophié comme après castration.

dent aux animaux chez lesquels l'un des greffons s'est fixé sur le mésentère intestinal, l'autre sur un organe drainé par la circulation générale (la paroi, l'utérus).

b) *A l'autopsie*, deux types de résultats sont observés : les premiers se rapportent aux animaux dont les deux greffons sont insérés sur les anses intestinales ou le mésentère; les deuxièmes aux rates dont l'un des greffons est resté en contact avec la circulation générale.

Lorsque les deux ovaires greffés ont survécu, libres de toute adhérence avec la paroi, et sont fixés sur le mésentère ou les anses intestinales, l'utérus est très atrophié,

filiforme et sa structure microscopique est celle d'un castrat (fig. 11) : la musculeuse, réduite de taille, entoure une muqueuse dont le chorion est peu vascularisé et très pauvre en glandes. Les ovaires sont volumineux, muriformes, très

Fig. 12.

(Gr. = 3 ×)

Auto-greffe des deux ovaires de Rates. L'un des greffons s'est fixé sur le mésentère intestinal, l'autre sur la paroi utérine. L'utérus normal est conditionné par le greffon situé sur le territoire de la circulation générale.

irrigués et portent quelques follicules kystiques et de nombreux corps jaunes ou faux corps jaunes issus de la prolifération thécale des follicules. Aucun follicule évolutif n'est présent dans l'ovaire. Les thèques sont très développées.

Lorsque l'un des deux ovaires s'est fixé sur la paroi abdominale ou sur l'utérus, l'autre sur le mésentère, l'utérus présente un développement normal (fig. 12).

Tableau résumant les résultats obtenus chez quelques rates dont les ovaires ont été greffés dans la cavité abdominale.

	Date opération	Date autopsie	Greffe circ. porte	Greffe circ. génér.	Utérus atroph.	Utérus dévelop.
BPR/148	10-11-49	18-3-50	1	1	»	+
BPR/147	10-11-49	18-3-50	2	0	+	»
BPR/145	10-11-49	20-3-50	1	1	»	+
BPR/144	10-11-49	20-3-50	2	0	+	»
BPR/143	10-10-49	20-3-50	1	1	»	+
BPR/139	10-10-49	20-3-50	2	0	+	»
BPR/136	5-10-49	20-3-50	0	0	+	»
BPR/135	5-10-49	20-3-50	1 + (1 ?)	»	+	»

A l'autopsie, lorsque les deux ovaires sont fixés sur le territoire de la circulation porte, l'utérus est atrophié; lorsque l'un des deux ovaires est greffé sur le territoire de la circulation générale, l'utérus est conditionné et bien développé; lorsque l'un des greffons est résorbé et l'autre fixé sur le mésentère, l'utérus est atrophié.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Les résultats macroscopiques et microscopiques obtenus au cours de nos expériences posent un certain nombre de problèmes. Les résultats les plus intéressants sont ceux de la greffe bilatérale des ovaires sur le mésentère. En effet, il est tout à fait anormal de rencontrer chez le même animal deux images, l'une de l'ovaire, l'autre de corne utérine identiques à celles que nous avons trouvées chez ces animaux.

Comment, chez une lapine isolée du mâle, une corne utérine qui présente une atrophie analogue à celle obtenue par castration peut-elle correspondre à un ovaire présentant tous les signes morphologiques d'hyperactivité avec follicules kystiques, follicules hémorragiques et même corps progestatifs ?

Deux questions restent à résoudre :

1° Quelle est la cause de l'involution utérine ?

2° Quelle est la cause des réactions ovariennes ?

1° La cause de l'involution utérine

Une première hypothèse à envisager est la suivante :

Les ovaires transplantés dans le mésentère ne sont pas fonctionnels malgré des signes morphologiques d'hyperactivité. Il est bien difficile de l'admettre. Les images ovariennes sont analogues à celles que l'on obtient au cours de réactions de grossesse ou après administration d'hormones chorioniques humaines, images ovariennes qui s'accompagnent toujours d'hypertrophie utérine et de développe-

ment glandulaire de l'endomètre. D'autre part, les images cytologiques des greffons plaident en faveur de leur activité. Et enfin, dans un certain nombre d'expériences, nous avons obtenu, chez la lapine et la rate, accolés à l'ovaire, des fragments de trompe greffés avec la gonade. Leur structure, qui dépend de l'état hormonal ovarien, plaide en faveur de l'activité glandulaire des ovaires greffés, car les muqueuses tubaires sont développées.

Il paraît plus logique d'invoquer le rôle du foie sur les sécrétions ovariennes. Les ovaires placés sur le mésentère déversent leurs sécrétions dans le système porte. Elles arrivent au barrage hépatique et le sang de la veine sus-hépatique ne contiendrait plus d'hormones sexuelles actives comme le prouve la réponse des récepteurs (utérus, glandes mammaires). Le sang, après passage dans le foie, perdrait ainsi toute activité œstrogénique et progestative (1).

La discussion surgit lorsqu'il s'agit d'expliquer la façon dont le foie inactive les hormones sexuelles du sang qui le traverse. C'est un problème qui a attiré depuis longtemps la sagacité des chercheurs souvent réduits à n'émettre que des hypothèses.

Ils se sont efforcés de rechercher :

— D'une part, s'il s'agit d'un métabolisme par transformation d'une hormone active en un corps inactif biologiquement.

— D'autre part, si les hormones sont détournées dans le courant biliaire et ainsi éliminées.

a) *La transformation en corps biologiquement inactif* est le mécanisme généralement invoqué. Les hormones ovariennes arrivant dans le foie sont conjuguées avec l'acide glycuronique et sont ainsi transformées en un corps inactif (Libert [63], Crépy [18]). Quand on recher-

(1) De nombreux exposés d'ensemble de la question du rôle du foie dans le métabolisme des hormones sexuelles ont été publiés (Heard [41], Heard et Saffran [44], Marian [73], Samuels [87], Paschkiss [78]).

che les hormones sexuelles dans l'excrétion urinaire, on en trouve une petite quantité sous forme libre, mais la plus grande partie sous cette forme conjuguée. Il s'agit de glycuronidates inactifs biologiquement, mais l'hydrolyse acide permet de rompre cette union et de libérer à nouveau l'activité biologique qui avait été bloquée par cette association réalisée au niveau du foie. L'étude de la glycuro-conjugaison hépatique a pu être réalisée *in vitro* (Crépy [18]). La combinaison des œstrogènes avec l'acide glycuronique est proportionnelle à la durée de l'expérience et à la concentration d'œstrogène. Sa localisation est l'apanage du tissu hépatique. Le rendement est maximum avec le foie de lapin.

Comme Demeio [19] l'a montré, cette inactivation par du foie frais ne peut avoir lieu que dans un milieu contenant de l'oxygène ou de l'air. Elle n'a pas lieu avec des morceaux de foie bouilli ou dans un milieu d'azote. D'autre part, la purée de foie est moins active que les tranches, ce qui semble prouver que cette activité nécessite l'intégrité cellulaire. On en a déduit que l'inactivation des œstrogènes était intimement liée à la respiration de l'organe et, probablement, due à un enzyme auquel Zondek a donné le nom d'œstrinase [116]. Cette activité enzymatique peut être inhibée par la chaleur ou par le cyanure de sodium, comme l'a montré Heller [45]. Elle est détruite par l'alcool. Enfin, le régime a une grosse influence sur cette activité, ce qui fait supposer que le ferment qui agit nécessite la présence d'un co-ferment d'origine exogène, mais dont on discute actuellement la nature.

Biskind M.-S. et Biskind G.-R. [8], après implantation intrasplénique d'œstradiol chez des rates ovariectomisées et soumises à un régime carencé en composants du groupe de la vitamine B, constatent l'apparition de l'œstrus au bout de dix jours. Ils en déduisent que la thiamine et la riboflavine sont les facteurs exogènes nécessaires à l'inactivation des œstrogènes. Ils rapportent de nombreux

syndromes cliniques (méno-métrorragies fonctionnelles, mastites kystiques, tension prémenstruelle) à une insuffisance d'inactivation des œstrogènes consécutive à une carence en vitamine B (1) et constatent leur disparition rapide sous l'effet d'une thérapeutique à base de vitamine B. Jailer (1948) [54], Drill et Pfeiffer [22] ont montré que chez des rates préparées comme dans le cas précédent et soumises à un régime carencé, l'administration de fortes quantités de thiamine et de riboflavine ne permettent pas au foie de récupérer son pouvoir d'inactivation, ce qui plaide plutôt en faveur du rôle de l'inanition que de celui du manque de vitamines.

Unna et ses collaborateurs [110] ont montré que des morceaux de foie de rates soumises pendant longtemps à un régime pauvre en protéines, étaient incapables d'inactiver l'œstradiol *in vitro,* alors que des morceaux de foie d'animaux normaux sont efficaces. Dans le même ordre d'idées, Jailer (1950) [56] a constaté que si le pourcentage des protéines dans le régime est élevé (plus 50 p. 100), l'œstradiol peut être inactivé par le foie, même s'il y a carence en vitamine B. D'autres rats, soumis à un régime pauvre en protéines, ne peuvent inactiver les œstrogènes. Il en conclut que l'enzyme responsable du métabolisme des œstrogènes, qui est probablement une protéine ou un groupe prosthétique attaché à une protéine, ne peut être synthétisé dans le cas de régime pauvre en protéines.

On voit donc que le mécanisme d'inactivation des œstrogènes par conjugaison exige un facteur exogène alimentaire encore discuté, vitaminique pour les uns, protidique pour les autres, participant probablement à la synthèse de l'enzyme responsable de cette réaction.

b) Quant au deuxième mécanisme, celui de *l'élimination biliaire des hormones sexuelles,* il semble que son existence ait été démontrée dans certains cas.

---

(1) On trouve une revue d'ensemble de ce problème dans : « Hertz (P.). — The role of factors of the B complex in estrogen metabolism; *in* Pincus, Recent Progress in Hormone Research », 1948, t. 2, pp. 161-177.

Pearlman, Rakoff et Cantarow [81] ont trouvé des quantités importantes d'œstrone dans la bile de la vache pleine. Pendant les deux dernières semaines de la gestation, des quantités appréciables d'œstradiol ont été dosées dans les matières fécales de ces animaux. Levin [62], Pearlman et Rakoff [80] ont trouvé dans la bile de la femme enceinte proche du terme, trois fois plus d'œstrogène actif que dans le sang. Chez des chiens qui avaient reçu de fortes doses d'œstrone, d'autres auteurs retrouvent dans la bile recueillie par fistule biliaire, de petites quantités d'œstrone ou d'œstradiol (Longwell et Mc Kee) [72].

Emery et Joyce [23], Cantarow, Rakoff, Paschkiss, Hansen et Walking [14-15], ont même affirmé l'existence d'une circulation entéro-hépatique des œstrogènes, analogue à celle qui existe pour les sels biliaires. Ces derniers auteurs ont constaté qu'en introduisant de l'œstradiol dans le duodénum chez un chien à fistule biliaire, on en récupère une certaine partie à l'état libre dans la bile et une autre partie à l'état conjugué. Si cet œstradiol est déposé dans une anse jéjunale isolée, on peut retrouver une quantité importante d'œstrogène libre dans le sang des veines drainant cette anse. C'est en s'appuyant sur ces résultats que ces auteurs concluent qu'il peut exister une circulation entéro-hépatique des œstrogènes.

Enfin, Twombly [109] d'une part, Albert et Heard [1] d'autre part, ont essayé d'étudier le métabolisme des œstrogènes en associant à ces derniers corps actifs biologiquement du brome et de l'iode radio-actifs, ce qui permet de les retrouver facilement. Les corps obtenus qui n'ont presque plus d'activité biologique sont éliminés pour la plus grande part par la bile dans l'intestin, en partie réabsorbés et éliminés par l'urine.

Mais comme nous l'avons vu, ce qui nous intéresse surtout, ce n'est pas le métabolisme de produits inactifs mais bien plutôt celui des hormones actives qui peuvent donc

être inactivées au niveau du foie par conjugaison ou éliminées par la bile.

c) Mais ces deux mécanismes que nous venons de voir, sont-ils concurrents ?

Il ne le semble pas et nous penserions plutôt que le deuxième collabore avec le premier. En effet, quels sont les cas où des œstrogènes actifs ont été retrouvés dans la bile ?

Si nous reprenons les observations apportées, nous constatons qu'il s'agit de vaches pleines, de femmes enceintes, de chiens qui ont reçu de fortes doses d'œstradiol ou quand ce dernier produit a été déposé en quantité importante dans le duodénum, le jéjunum ou la rate, c'est-à-dire dans les cas où ces hormones se trouvent dans le sang dans des proportions bien supérieures à l'état normal.

Dès lors, ne pourrait-on pas supposer que le foie possède un seuil pour le métabolisme et l'inactivation des hormones sexuelles ? Au-dessus d'un certain taux, le foie serait incapable d'agir sur le supplément qui serait éliminé au moins en partie par la bile, provisoirement d'ailleurs, puisque, d'après Cantarow, cet œstrogène reviendrait au niveau du foie au cours du cycle entéro-hépatique. Dès lors, le deuxième mécanisme d'élimination ne serait qu'une suppléance du premier, débordé par moments.

2° La cause des réactions ovariennes

Quelle est la cause de l'hyperfonctionnement ovarien chez nos lapines isolées du mâle et dont les ovaires, par conséquent, auraient dû rester au repos ?

Nous pouvons tout d'abord nous demander *si le déplacement de l'ovaire sur le mésentère* ou une cause locale au niveau de ce dernier ne sont pas capables de le provoquer. Il nous est facile d'y répondre par la négative, en tenant compte de nos greffes unilatérales, où l'un des ovaires a subi le même déplacement. Or, les greffons de ces animaux ont gardé une structure normale. Cette première hypothèse est donc facilement réfutable.

Il nous faut chercher une autre explication. Puisqu'il ne s'agit pas d'une action locale, il faut invoquer un phénomène général et l'on ne voit guère qu'une hypersécrétion de gonadotrophines, analogue à celle que provoque normalement le coït chez cet animal, pour amener une telle modification ovarienne. Le problème se limite donc à chercher quelle est la cause de l'excitation pituitaire chez ces animaux isolés.

Une première solution est de se rallier aux idées émises par les Smith [103] (1945) et qui prétendent que les produits d'inactivation des œstrogènes provoquent une excitation hypophysaire. Ils constatent qu'une de ces substances, la lactone de Westerfeld, produit d'oxydation de l'œstrone, provoque une hypertrophie de la pituitaire chez le rat mâle. De plus, chez la souris immature, dix à vingt γ de lactone augmentent la réponse à F.S.H. et provoquent une lutéinisation marquée. Ces idées des Smith ont été également soutenues par Figge [30]. Cet auteur a constaté que le produit d'inactivation de l'œstrone par les ultra-violets, dont l'activité œstrogénique est réduite, provoque une durée d'œstrus chez la rate intacte, trois à quatre fois plus longue que la même quantité d'œstrone, ce qui ne peut s'expliquer que par une excitation pituitaire.

Dans nos expériences, les sécrétions ovariennes drainées par la veine porte et inactivées par le foie, auraient pu dès lors provoquer une excitation hypophysaire et, par voie de conséquence, les modifications constatées sur les ovaires.

Mais les données des Smith ont, depuis, été fort discutées. Trentin et Turner [108], en 1948, inactivent de l'œstradiol par des rayons ultra-violets, et recherchent si ce produit a une action excitatrice sur l'hypophyse. Ils en déterminent la dose maximum qui ne provoque pas de rut chez la souris castrée. Injectant la même dose à des souris intactes, ils ne constatent pas l'augmentation dans le pourcentage des œstrus que l'on était en droit d'espérer si le produit avait eu une action pituitotrope. Herlant et

Thomas [48] étudient également l'action des produits d'inactivation de l'œstrone par les rayons ultra-violets. Leur point de départ est l'expérience d'Hohlweg [49 a, 49 b] qui constate chez des rates impubères l'apparition de corps progestatifs après injection d'œstrogène, phénomène qui ne se produit pas après hypophysectomie. Herlant et Thomas injectent à des souris impubères 250 γ d'œstrone irradiée et ils ne constatent chez aucune d'entre elles la présence de corps jaunes. Ils en concluent que les produits d'inactivation de l'œstrone n'exercent nullement une influence plus énergique sur les fonctions gonadotropes de l'hypophyse que l'œstrone non traitée.

Mayer et Canivenc [75], en 1950, ont constaté que l'administration intra-splénique d'œstrogène ne provoque ni l'apparition de follicules kystiques ou hémorragiques, ni celle de corps jaune, résultats qui ne plaident pas en faveur de la libération, au niveau du foie, de facteurs hypophysotropes dérivant du catabolisme de l'œstrogène injecté dans la rate.

A qui devons-nous nous rallier ?

Il est probable que ce ne sont pas les produits d'inactivation des hormones sexuelles qui sont responsables de l'excitation hypophysaire, car les résultats de notre greffe unilatérale ne plaident pas en faveur de cette hypothèse. En effet, si dans la greffe bilatérale les produits d'inactivation jouaient ce rôle, il serait normal que dans la greffe unilatérale avec ovaire vivant, les produits d'inactivation hépatique des hormones ovariennes provoquent un résultat semblable. Dans la greffe unilatérale nous aurions dû constater une excitation hypophysaire semblable, et la même réponse ovarienne que dans le cas de la greffe bilatérale. Rien de tel n'a été obtenu. Par conséquent, les résultats de la greffe unilatérale semblent pouvoir servir d'argument contre l'hypothèse de l'excitation hypophysaire par les produits d'inactivation hépatique des œstrogènes sécrétés par les greffons.

Il reste à examiner le rôle du déséquilibre hormonal causé par l'action du foie sur les sécrétions ovariennes. Nous avons vu que le sang, après son passage dans le foie, n'a plus d'activité œstrogénique ou progestative. L'animal, dès que ses ovaires sont greffés sur le mésentère, se comporte fonctionnellement comme un castrat, car l'hypophyse « ne sait plus » que l'animal possède ses ovaires. L'hypophyse réagit à cette privation en hormones sexuelles par une hypersécrétion d'hormones gonadotropes. Celles-ci agissent sur les ovaires qui existent anatomiquement, mais dont l'efficacité fonctionnelle ne peut dépasser la barrière hépatique.

Existe-t-il des arguments en faveur de cette manière de voir ? Si les réactions obtenues au niveau des ovaires sont la conséquence de l'hypersécrétion gonadotrope de l'hypophyse libérée du contrôle ovarien, l'image cytologique de l'hypophyse doit être semblable à celle d'un castrat. Sa teneur en gonadotrophines doit être supérieure à celle d'animaux normaux. D'autre part, l'administration d'hormones ovariennes rétablissant artificiellement le freinage pituitaire doit empêcher l'hypertrophie et les réactions histologiques des ovaires.

Les opinions varient sur l'état de la glande pituitaire après greffes ovariennes dans le mésentère. Pour Heller et Jungck [46], Jungck, Heller et Nelson [57], l'effecteur des gonadotrophines, c'est-à-dire l'ovaire, utilise et inactive les hormones gonadotropes et empêche leur accumulation dans le courant sanguin. Chez le castrat, l'hypophyse s'enrichirait en gonadotrophines. Elles s'accumuleraient dans l'hypophyse, n'étant plus utilisées par les ovaires.

Dans les greffes d'ovaires sur les territoires de la circulation porte, ces auteurs n'ont pas constaté d'augmentation de la teneur en gonadotrophines de la glande pituitaire des animaux expérimentés. Ils pensent que ce phénomène peut s'expliquer par l'utilisation de plus en plus grande des gonadotrophines par l'ovaire hypertrophié.

Greep, Jones [39] ont repris le problème sur des rats porteurs de greffons intra-spléniques. Leurs résultats sont les suivants :

1° Chez les rats porteurs de greffons intra-spléniques, chez lesquels l'intervention est parfaitement réussie, c'est-à-dire dont la rate n'a pas contracté d'adhérences avec la paroi permettant aux œstrogènes de passer dans la circulation générale, la glande pituitaire est du type castrat et son contenu en gonadotrophines est élevé.

2° Les rats, dont le parenchyme splénique porte des adhérences avec la paroi drainée par la circulation générale, ont une glande pituitaire ressemblant, quant à sa structure cytologique et à son taux de gonadotrophines, à celles d'animaux normaux.

Pour Greep et Jones, l'augmentation du contenu pituitaire en gonadotrophines est donc la conséquence directe de la disparition de l'œstrogène de l'organisme.

Dans certaines de nos expériences de greffes ovariennes sur le mésentère de rates, les glandes pituitaires des animaux chez lesquels les deux greffons s'étaient fixés sur le mésentère, présentaient une image du type castration, avec volumineuses cellules vacuolées. L'hypophyse des animaux dont un ovaire était greffé sur le territoire de la circulation porte, l'autre sur le territoire de la circulation générale présentait un aspect normal.

D'autre part, Barahona, Bruzzone, Lipschutz [4], Lipschutz et Iglesias [68], ont constaté qu'il suffisait d'injecter de petites quantités d'œstradiol pour empêcher l'apparition de follicules kystiques et hémorragiques dans les ovaires greffés dans le parenchyme splénique, alors que l'administration d'œstradiol intra-splénique est inefficace (Iglésias [52]).

Il semble donc bien que la greffe d'ovaires sur le mésentère ou dans la rate réalise une castration fonctionnelle qui retentit sur l'image et la fonction pituitaire comme une castration ordinaire.

Un autre aspect du problème des réactions pituitaires consécutives à la greffe des ovaires sur le territoire de la veine porte est l'utilisation de cette technique comme moyen d'exploration des fonctions de la glande pituitaire.

Ces explorations étaient réalisées jusqu'à présent par la technique des implantations des hypophyses à examiner sur des animaux impubères (l'état des réactions ovariennes sert de test de la charge en gonadotrophines de l'hypophyse implantée) et par la méthode des parabioses. La greffe des ovaires sur le territoire drainé par la circulation porte permet d'explorer *in situ* l'activité pituitaire.

Dans nos expériences réalisées chez la lapine, cette technique a permis de mettre en évidence qu'une hypophyse de castration physiologique est capable de libérer assez de gonadotrophines du type LH pour provoquer l'apparition de corps jaunes dans les ovaires greffés. Chez la lapine, la rupture folliculaire et la transformation en corps jaunes des follicules rompus est déterminée par le rapprochement sexuel et les ovaires en place ne présentent jamais de métaplasie progestative spontanée. Au contraire, lorsque les ovaires sont greffés sur le territoire de la veine porte, cette transformation peut devenir spontanée.

Cette méthode permet, d'autre part, d'exclure comme mécanisme fondamental de libération de LH pituitaire, l'intervention discutée de l'œstrogène au niveau de l'hypophyse (Gaarenstroom et De Jongh [34 *a*], Herold et Effkemann [48 *a*], Hohlweg [49 *a*], Hohlweg et Chamorro [49 *b*]). Elle ne plaide pas non plus en faveur de l'intervention de facteurs hypophysotropes nés du catabolisme hépatique des œstrogènes.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET CLINIQUES

Il est important de souligner la nécessité où se trouve l'ovaire, pour être efficace, d'être drainé par la circulation cave et non par la circulation porte. Le foie n'intervient ainsi que secondairement, lorsque les hormones ovariennes ont atteint les récepteurs utérin ou mammaire ou les autres glandes endocrines telles que l'hypophyse, dont le fonctionnement est étroitement lié à celui de l'ovaire.

L'intervention du foie dans le métabolisme des sécrétions ovariennes explorées dans différentes espèces (Lapin, Cobaye, Rat, Chien), est-elle générale et la retrouve-t-on dans toutes les espèces ?

Certaines recherches poursuivies chez les primates semblent montrer que le foie des singes est sans action sur les sécrétions ovariennes. Hooker, Drill et Pfeiffer [50] (1947), ont constaté que l'implantation intra-splénique de pellets d'œstrone ou d'œstradiol chez les singes entraîne de la rubéfaction de la peau des organes sexuels externes et la modification des frottis vaginaux aussi rapidement et avec la même intensité que chez des animaux témoins ayant reçu du benzoate d'œstradiol par voie sous-cutanée. Wagenen et Gardner [111] (1950) ont ovariectomisé des singes impubères et pubères et ont greffé la moitié d'un des ovaires sous la capsule splénique. Ils ont constaté que chez ces singes apparaissaient les phénomènes cycliques habituels que l'on observe chez des singes témoins :

— Règles séparées par des cycles à peu près normaux;

— Modifications cycliques du vagin et de la peau des organes génitaux externes.

Le comportement de ces animaux ne peut pas être distingué de celui d'animaux normaux. Les auteurs examinent toutes les objections qui pourraient être soulevées sans en trouver qui puissent permettre de contester le résultat de leurs expériences.

En est-il de même chez l'homme ?

Il est évident qu'ici l'expérimentation *in vivo* n'a pas été réalisée. Seules les expériences *in vitro* et les données de la pathologie apportent quelques lumières sur le problème.

Twombly et Taylor ont mélangé de la purée de foie humain avec de l'œstradiol et ils ont constaté que cet œstrogène était inactivé, au moins en partie. Dans un certain nombre de cas, le foie humain a présenté un effet d'inactivation aussi important que le foie du rat.

Mais la clinique vient à la rescousse de cette seule expérimentation et semble prouver que le foie humain inactive les hormones sexuelles (1). Gilder et Hoagland [35] trouvent une augmentation notable des œstrogènes urinaires chez des malades atteints d'hépatite aiguë, tant hommes que femmes. On constate une chute nette de l'élimination des œstrogènes pendant la convalescence. Glass, Edmonson et Soll [37] constatent que, chez l'homme normal, l'injection de fortes doses d'œstrogènes entraîne une excrétion minime de ces produits. Dans le cas de cirrhose du foie, l'excrétion urinaire est considérable en raison de la déficience fonctionnelle de cet organe. Les mêmes constatations ont été faites par Rakoff et ses collaborateurs [85].

Certains symptômes observés chez les cirrhotiques (gynécomastie, chute des poils de la poitrine et atrophie testiculaire) ont été attribués à un excès d'œstrogène non

(1) Concernant ce problème : *cf.* A. Segaloff. — The metabolism of estrogens with particular emphasis on clinical aspects of physiology and function of ovarian hormones. In Pincus G. Recent Progress in Hormone Research. *Acad. Press, N.-Y.*, 1949, t. 4, p. 85.

inactivé par le foie déficient et inhibant la production d'androgène (Lloyd et Williams [71]). Pendant la guerre, chez certains prisonniers de guerre stationnés au Japon, de nombreux cas de gynécomastie ont été observés, apparus au cours de périodes de dénutrition et de carence vitaminique; ces dernières avaient entraîné soit une lésion hépatique, soit une carence du facteur alimentaire exogène nécessaire à l'inactivation des œstrogènes par le foie (Klatskin, Salters et Humm [59]). Enfin, chez la femme, comme nous l'avons dit au début, les inter-relations foie-ovaires ont depuis longtemps frappé les cliniciens. De nombreux auteurs se sont efforcés d'étudier les manifestations pathologiques du foie et de la sphère génitale chez la femme (Huet, Binet et Godlewsky [51]).

En conclusion, il semble, malgré quelques expériences négatives, que le rôle du foie dans le catabolisme des œstrogènes soit un mécanisme assez général, retrouvé dans beaucoup d'espèces, en particulier chez l'homme. Ces considérations attirent une fois de plus l'attention sur la complexité des phénomènes endocrinologiques et démontrent que pour éclaircir un problème hormonal, il faut envisager beaucoup de facteurs : non seulement la glande productrice de l'hormone, non seulement les effecteurs de cette dernière, mais aussi le lieu de sa transformation et de sa destruction. Cette étude laisse entrevoir également quelques lueurs sur des problèmes de pathologie générale et fournit une explication de certains syndromes endocriniens observés au cours d'affections hépatiques.

CONCLUSIONS

Pour éclaircir certains problèmes concernant les relations hépato-ovariennes, nous avons tenté de mettre en évidence le rôle du foie dans le métabolisme des hormones sécrétées par l'ovaire.

Cette action démontrée par l'expérimentation *in vitro*, est confirmée par des expériences biologiques poursuivies *in vivo*.

1° *La technique* employée est la greffe des ovaires sur le territoire drainé par la circulation porte. Le principe en est le suivant :

Les sécrétions ovariennes libérées par les ovaires transplantés sur le mésentère, passent par le foie avant d'atteindre la circulation générale. L'action éventuelle de la glande hépatique peut donc être détectée par l'examen des effecteurs des hormones ovariennes, celles-ci n'arrivant au contact de leurs effecteurs qu'après leur transformation au niveau du foie.

Les expériences ont porté sur des lapines et des rates.

2° *Les résultats* obtenus sont les suivants :

a) La greffe bilatérale complète et réussie des ovaires sur le mésentère de lapine ou de rate réalise, au bout de deux ou trois mois, une dissociation entre l'image

des ovaires greffés et celle des effecteurs, en particulier l'utérus.

Les ovaires sont très hypertrophiés; ils présentent chez la lapine des follicules kystiques, hémorragiques et des corps jaunes d'aspect et de taille différents; chez la rate une métaplasie massive des follicules en corps jaunes ou en faux corps jaunes. L'image utérine ne correspond pas à l'image d'hyperactivité ovarienne, la muqueuse utérine est très atrophique et ressemble à celle d'un castrat.

b) La greffe d'un seul ovaire sur le mésentère, l'autre étant laissé en place, ou la présence d'adhérences avec la paroi rendant au greffon des contacts avec la circulation générale, ne provoquent pas la dissociation observée au cours des greffes bilatérales.

3° *L'explication* des phénomènes observés est fournie par les considérations suivantes :

a) L'atrophie du tractus génital relève de l'action du foie sur les hormones libérées par les greffons. Cette intervention est probablement due à un double mécanisme : destruction des hormones et élimination par la bile.

b) L'hypertrophie des ovaires est due à une hyperactivité pituitaire, conséquence de la castration physiologique obtenue par la destruction hépatique des hormones sécrétées par les greffons.

4° Ces recherches ont un double *intérêt :*

a) Au point de vue physiologique, elles permettent d'explorer *in situ* sur un même animal l'activité de la glande pituitaire d'un castrat.

Elles ont permis de démontrer au cours de nos expériences l'existence chez la Lapine d'une libération spontanée de gonadotrophines du type LH à la suite d'une castration physiologique alors que, dans les conditions normales, l'excrétion du facteur LH nécessite, dans cette espèce, l'intervention d'un réflexe neuro-endocrinien.

b) Au point de vue pathologique, elles éclairent quelques aspects des relations hépato-ovariennes et expliquent quelques syndromes endocriniens au cours des affections hépatiques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
G. PORTMANN.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
M. RIVIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 4 Juillet 1951.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albert (S.), Heard (R. D. H.), Leblond (C. P.) & Saffran (J.). — Distribution and metabolism of iodo-α-estradiol labeled with radioactive iodine. *J. Biol. Chem.*, 1949, **177**, 247.
2. Aragona (Fr.). — La capacita oniogena degli ormoni sessuali. — II. Effetto delle sostanze androgene iniettate in animali con fegato leso. *Arch. « de Vecchi » p. Anat. patol. e la Med. Clin.*, 1949, **13**, 157-173.
3. Aragona (Fr.) & Pannicio (P.). — La capacita oniogena degli ormoni sessuali. — I. Effetto delle sostanze estrogene iniettate in animali con hegato leso. *Ibid.*, 1949, **13**, 123-156.
4. Barahona (M.), Bruzzone (S.) & Lipschutz (A.). — On the control of follicular development in intrasplenic ovarian grafts by minute quantities of estrogen. *Endocrinology*, 1950, **5**, 407.
5. Berger (M.). — Etude du mécanisme d'action d'une substance œstrogène, le Bromotriphenylethylène, au moyen du brome radio-actif utilisé comme indicateur. *Sem. des Hôpitaux*, 1946, **30**, 1416.
6. Biskind (G. R.). — The inactivation of estradiol and estradiol benzoate in castrate female rats. *Endocrinology*, 1941, **28**, 894.
7. Biskind (M. S.) & Biskind (G. R.). — Development of tumors in the rat ovary after transplantation into the spleen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944, **55**, 176.
8. Biskind (M. S.) & Biskind (G. R.). — Effect of vitamin B complex deficiency on inactivation of estrone in the liver. *Endocrinology*, 1942, **31**, 109.
9. Biskind (G. R.) & Kordan (B.). — Effect of pregnancy on the rat ovary transplanted to the spleen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, **71**, 67.
10. Biskind (G. R.) & Mark (J.). — Inactivation of testosterone propionate and estrone in rats. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1939, **65**, 212.

11. Biskind (G. R.) & Meyer (M. A.). — Inactivation of estrone in normal male rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1943, **53**, 91.
12. Breward (M. M.) & Zuckerman (S.). — The reaction of the body to multiple ovarian grafts. *J. Endocr. G. B.*, 1949, **6**, 226.
13. Cantarow (A.), Paschkiss (K. E.), Rakoff (A. E.) & Hansen (L. P.). — Studies on inactivation of α estradiol by the liver. *Endocrinology*, 1943, **33**, 309.
14. Cantarow (A.), Paschkiss (K. E.), Rakoff (A. E.) & Hansen (L. P.). — Excretion of estrogen in bile. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, **49**, 707.
15. Cantarow (A.), Rakoff (A. E.), Paschkiss (K. E.), Hansen (L. P.) & Walking (A. A.). — Excretion of exogenous and endogenous estrogen in bile of dogs and humans. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1943, **52**, 256.
16. Clavert (J.). — Stimulation de la cellule hépatique du pigeon par la folliculine. *Arch. Sc. Phys. Fr.*, 1949, **3**, 5.
17. Coppedge (R. L.), Segaloff (A.), Sarret (H. P.) & Altschul (A. M.). — Cozymase as a part of the hepatic estrogen inactivating system. *J. Biol. Chem.*, 1948, **173**, 431.
18. Crépy (O.). — Etude *in vitro* de la glucuro-conjugaison hépatique des œstrogènes naturels. *Arch. Sc. Physiol. Fr.*, 1948, **1**, 427.
19. Demeio (R. H.), Rakoff (A. E.), Cantarow (A.) & Paschkiss (K. E.). — Mecanism of inactivation of estradiol by rat liver *in vitro*. *Endocrinology*, 1948, **43**, 97.
20. Desclin (L.). — Action des œstrogènes sur l'ovaire chez le rat normal et hypophysectomisé. *C. R. Soc. Biol. Fr.*, 1949, **143**, 1004.
21. Dingemanse (E.) & Laqueur (F.). — On the inactivation of estrone, estradiol and their monobenzoate in the organism. *Am. Journ. Obst. and Gyn.*, 1937, **33**, 1000.
22. Drill (V.) & Pfeiffer (C.). — Effect of vitamine B complex deficiency, controlled inanition and methionine on inactivation of estrogen by the liver. *Endocrinology*, 1946, **38**, 300.
23. Emery (F. E.) & Joyce (H. E.). — Entero-hepatic circulation of estrogens. *Journ. Endocrinol. G. B.*, 1946, **4**, 371.
24. Engel (P. A.). — Study on inactivation of ovarian hormones by the liver. *Endocrinology*, 1944, **35**, 70.
25. Fee (A. R.), Marrian (G. F.) & Parkes (A. S.). — The significance of the occurence of œstrin in male urine. *Journ. Physiol.*, 1929, **67**, 377.
26. Ferret (P.). — Etude expérimentale du rôle des hépatites diététiques sur la fonction d'inactivation de l'α-œstradiol. *J. Méd. Bordeaux*, 1951, **3**, 436.

27. Ferret (P.). — The effect of diet on estrogen inactivation by the liver. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 1950, **31**, 590-596.
28. Ferrin (J.) & Mertens (C.). — Le métabolisme de la progestérone. Action inactivante *in vivo* de certains tissus chez la Lapine. *C. R. Soc. Biol. Fr.*, 1946, **140**, 800.
29. Figarella (J.) & Serafino. — Les corrélations hépato-ovariennes. *Rev. franç. de Gyn.*, 1939, p. 598.
30. Figge (F. H.). — Hypophyseal stimulation by injection of light inactivated estrone. *Endocrinology*, 1945, **36**, 178.
31. Fish (W. R.) & Dorfman (R. I.). — Metabolism of the steroid hormones : conversion of α estradiol to estrone and β estradiol by the ovariectomized hysterectomized rabbit. *J. Biol. Chem.*, 1942, **143**, 15.
32. Fish (W. R.) & Dorfman (R. I.). — Metabolism of the steroid hormones : conversion of α estradiol to estrone by the guinea pig. *J. Biol. Chem.*, 1941, **140**, 83.
33. Franck (R.), Golberger (M. A.) & Spielman (F.). — Utilization and excretion of female sex hormone in urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1932, **29**, 1229.
34. Furlong (E.), Krichesky (B.) & Glass (J.). — Effect of carbone tetrachloride feeding on estrogen excretion in the normal female guinea pig. *Endocrinology*, 1949, **1**, 45.
34[a]. Gaarenstroom (J. H.) & De Jongh (S. E.). — Contributions to knowledge of the influences of gonadotropin and sex hormones on the goned of rats. Elsevier Publ., N.-Y. et Amsterdam, 1946.
35. Gilder (H.) & Hoagland (C. L.). — Urinary excretion of estrogens and 17-ketosteroïds in young adult males with infectious hepatitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1946, **62**, 60.
36. Glass (S.), Edmonson (H.) & Soll (S.). — Sex hormones changes associated with liver disease. *Endocrinology*, 1940, **27**, 749.
37. Glass (S.), Edmonson (H.) & Soll (S.). — Excretion of estrogen after the injection of estradiol and estrone into men with cirrhosis of the liver. *J. Clin. Endocrin.*, 1944, **4**, 54.
38. Golden (J. B.) & Sevringhaus (E. L.). — Inactivation of estrogenic hormone of ovary by liver. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1938, **39**, 361.
39. Greep (R. O.) & Jones (I. C.) *in* Pincus : Recent Progress in Hormone Research. Acad. Press, N.-Y., 1950, **5**, 197.
40. György (P.), Rose (C. S.) & Shipley (R. A.). — The effect of steroid hormones on the fatty liver induced in rats by dietary means. *Arch. Biochem.*, 1949, **22**, 108.
41. Heard (R. D. H.). — The metabolism of estrogens. Part one, *in* Pincus : Recent Progress in Hormone Research. Acad. Press, N.-Y., 1949, **4**, 25-42,

42. Heard (R. D. H.) & Hoffman (M. M.). — The conversion of estradiol to estrone in man. *J. Biol. Chem.*, 1941, **140,** 1.

43. Heard (R. D. H.) & Hoffman (M. M.). — The fate in man of injected α estradiol. *J. Biol. Chem.*,, 1941, **141,** 329.

44. Heard (R. D. H.) & Saffran (J. C.). — The metabolism of estrogens. Part two, *in* Pincus : Recent Progress in Hormone Research. Acad. Press, N.-Y., 1949, **4,** 43-63.

45. Heller (C. G.). — Metabolism of the estrogens. *Endocrinology,* 1940, **26,** 619.

46. Heller (C. G.) & Jungck (E. L.). — Regulation of ovarian growth; inhibition by estrogen or stimulation by gonadotrophins ? *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947, **65,** 152.

47. Heller (C. G.) & Heller (E. J.). — Metabolism of the estrogens : effect of pregnancy upon metabolism *in vitro* of estrone, estradiol and estriol. *Endocrinology,* 1943, **32,** 64.

48. Herlant (M.) & Thomas (J.). — Rayons U. V. et biologie de l'œstrone. *Annales d'Endocrinol.*, 1948, **9,** 1.

48 a. Herold (L.) & Effkemann (G.). — Die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für die innersekretorische Funktion des Hypophysenvorderlappens. *Arch. Gynäk.*, 1938, **167,** 389.

49. Hertz (R.). — Quantitative relationship between stilbestrol response and dietary « folic acid » in chick. *Endocrinology,* 1945, **37,** 1.

49 a. Hohlweg (W.). — Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit grossen Dosen von Follikelhormon. *Klin. Wochschr.*, 1934, **13,** 92.

49 b. Hohlweg (W.) & Chamorro (A.). — Ueber die luteinisierende Wirkung des Follikelhormons durch Beeinflussung der luteogenen Hypophysenvorderlappensekretion. *Klin. Wochschr.*, 1937, **16,** 196.

50. Hooker (C. W.), Drill (V. A.) & Pfeiffer (C. A.). — Failure of the liver of the monkey to inactivate estrogens *in vivo*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947, **65,** 192.

51. Huet (A.), Binet (M.) & Godlewsky (G.). — Le syndrome hépato-ovarien. Etude clinique et thérapeutique. Expansion scientifique française.

52. Iglesias (R.), Lipschutz (A.) & Guillermo Rojas. — Experiments with the local action of estrogen on the intra-splenic ovarian graft. *Endocrinology,* 1950, **46,** 414.

53. Israel (S. L.), Meranze (D. R.) & Johnston (C. G.). — The inactivation of estrogen in the liver; observation on the fate of estrogen in heart-lung and heart-lung-liver perfusion system. *Am. J. M. Sc.*, 1937, **194,** 835.

54. Jailer (J. W.). — The effect of inanition on the inactivation of estrogen by the liver. *Endocrinology,* 1948, **43,** 78.

55. Jailer (J. W.). — The metabolism of the estrogens. *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 557.

56. Jailer (J. W.) & Seman. — Estrogen inactivation by the liver as modified by dietary protein. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, **73**, 70.

57. Jungck (E. L.), Heller (C. G.) & Nelson (W. O.). — Regulation of pituitary gonadotropic secretion : inhibition by estrogen or inactivation by ovaries ? *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947, **67**, 148.

58. Kempf (R.). — Effet de l'administration de progestérone sur la structure de greffes ovariennes chez le rat mâle châtré. *C. R. Soc. Biol. Franç.*, 1949, **143**, 1006.

58[a]. Kempf (R.). — Contribution à l'étude du mécanisme de libération des hormones gonadotropes hypophysaires chez le Rat. *Arch. Biol.*, 1950, **61**, 501.

59. Klatskin (G.), Salters (W. T.) & Humm (F. D.). — Gynecomastia due to malnutrition clinical studies. *Am. J. M. Sc.*, 1947, **213**, 19.

60. Kochakian (C. D.), Haskins (A. L.) & Bruce (R.). — The site of metabolism of progesterone in the rabbit. *Am. J. Phys.*, 1944, **142**, 326.

61. Krichesky (B.), Glass (J.) & Furlong (E.). — Liver and gonadal changes following the administration of carbone tetrachloride to male rats and guinea pigs. *Endocrinology*, 1947, **40**, 438.

62. Levin (L.). — The fecal excretion of estrogens by pregnant cows. *Journ. Biol. Chem.*, 1945, **157**, 407.

63. Libert (O.). — Note préliminaire sur le métabolisme de la progestérone chez la lapine. *Arch. Sc. Nat. Suisse*, 1949, **2**, 374.

64. Lipschutz (A.). — Induction and prevention of abdominal fibroïds by steroïd hormones and their bearing on growth and development. *Cold Spring Harbor Symp. on Quant. Biol.*, 1942, **10**, 79.

65. Lipschutz (A.). — Endocrine aspects of anti-tumoral autodefense. *Rev. Canadienne de Biologie*, 1943, **2**, 92.

66. Lipschutz (A.) & Acuna (L.). — On the behaviour of fibromatogenic quantitaties of α estradiol and its esters absorbed from intrasplenic tablets. *Rev. Canadienne de Biologie*, 1944, **3**, 96.

67. Lipschutz (A.) & Carrasco (R.). — Hepatic auto-defense against the tumorigenic action of estrogens. *Rev. Canadienne de Biologie*, 1944, **3**, 108.

68. Lipschutz (A.), Iglesias (R.), Bruzzone (S.), Humerez (J.) & Penaranda (J. M.). — Progesterone and desoxycorticosterone in the steroïd control of the gonadotrophic function hypophysis. *Endocrinology*, 1948, **48**, 201.

69 Lipschütz (A.), Ponce Leon (H.), Woywood (E.) & Gay (O.). — Intrasplenic ovarian grafts in the guinea pig and the problem of neoplastic reactions of the graft. *Rev. Canadienne de Biologie*, 1946, **5**, 181.

70 Lipschütz (A.), Quintana (U.) & Bruzzone (S.). — Differential behaviour of liver towards natural and artificial estrogens. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1944, **55**, 43.

71 Lloyd (C. W.) & Williams (R. H.). — Endocrine changes associated with Laennec's cirrhosis of the liver. *Am. Journ. Med.*, 1948, **4**, 3.

72 Longwell (B. B.) & Mc Kee (F. S.). — The excretion of estrogen in the bile and urine after the administration of estrone. *J. Biol. Chem.*, 1942, **142**, 757.

73 Marian (G.). — Some aspects of progesterone metabolism. *In* Pincus (G.) : Recent Progress in Hormone Research. Acad. Press, N.-Y., 1949, **4**, 3-23.

74 Masson (G.) & Hoffman (H. M.). — Study of progesterone inactivation by the liver after intraportal administration. *Endocrinology*, 1946, **38**, 215.

75 Mayer (G.) & Canivenc (R.). — Métabolisme hépatique des œstrogènes et libération des gonadotrophines hypophysaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1951 (sous presse).

76 Mayer (G.) & Soumireu (J.). — Auto-transplantation des ovaires dans le mésentère de la Lapine. *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 964.

77 Mayer (G.) & Soumireu (J.). — Auto-transplantation des ovaires dans le mésentère de la Lapine. *C. R. Ass. Anat.*, 1948, 35e Réunion, p. 25.

78 Paschkiss (K. E.) & Rakoff (A. E.). — Some aspects of the physiology of estrogenic hormones. *In* Pincus (G.) : Recent Progress in Hormone Research. Acad. Press, N.-Y., 1950, **5**, 115-149.

79 Pearlman (W. H.) & Pincus (G.). — The metabolism of estrone in men. *Journ. Biol. Chem.*, 1943, **147**, 379.

80 Pearlman (W. H.) & Rakoff (A. E.). — A note on the estrogens in the bile of pregnant women. *Endocrinology*, 1949, **44**, 199.

81 Pearlman (W. H.), Rakoff (A. E.), Cantarow (A.) & Paschkiss (K. E.). — The isolation of estrone from the bile of pregnant cows. *Journ. Biol. Chem.*, 1947, **170**, 173.

82 Pearlman (W. H.), Rakoff (A. E.), Paschkiss (K. E.), Cantarow (A.) & Walking (A. A.). — The metabolic fate of estrone in bile fistula dogs. *Journ. Biol. Chem.*, 1948, **173**, 175.

83 Pincus (G.) & Martin (D. W.). — Liver damage and estrogen inactivation. *Endocrinology*, 1940, **27**, 838.

84. Pincus (G.) & Pearlman (W. H.). — Metabolism of estrone in man and non pregnant women. *Endocrinology*, 1942, **31**, 507.

85. Rakoff (A. E.), Cantarow (A.), Paschkiss (K. E.), Hansen (L. P.) & Walkling (A. A.). — Removal of estrogens from the circulation. *Endocrinology*, 1944, **34**, 370.

86. Roberts (S.) & Szego (C.). — The early reduction in uterine response to α estradiol in the partially hepatectomized rat and the subsequent enhancement during active liver regeneration. Endocrinology, 1947, **40**, 73.

87. Samuels (L. T.). — The metabolism of androgens by tissues. *In* Pincus (G.) : Recent Progress in Hormone Research. Acad. Press, N.-Y., 1949, **4**, 65-83.

88. Samuels (L. T.) & Cauley (C. J.). — The rate of metabolism of steroïd hormones by the livers of different species. *Endocrinology*, 1946, **39**, 78.

89. Schiller (J.). — Metabolic changes in estrogen induced by rat organs. *Endocrinology*, 1945, **36**, 7.

90. Schiller (J.) & Pincus (P.). — The metabolism of estrone in normal and partially hepatectomized rats. *Endocrinology*, 1944, **34**, 203.

91. Segaloff (A.). — Intrasplenic implantation of multiple pellets of estrogenic steroïds. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, **60**, 108.

92. Segaloff (A.). — The intrasplenic injection of estrogen and theirs esters. *Endocrinology*, 1943, **33**, 209.

93. Segaloff (A.) .— The intrasplenic injection of some synthetic estrogens and proestrogens. *Endocrinology*, 1944, **34**, 335.

94. Segaloff (A.). — Effect of partial hepatectomy on inactivation of α estradiol. *Endocrinology*, 1946, **38**, 212.

95. Segaloff (A.). — The « sparing » effect of progesterone on the hepatic inactivation of α estradiol. *Endocrinology*, 1947, **40**, 44.

96. Segaloff (A.). — The metabolism of some chemical degradation products of estrogens : Westerfeld's lactone, bis dehydrodoisynolic acid, estrolactone and β estradiol. *Endocrinology*, 1948, **42**, 15.

97. Segaloff (A). — The role of the vitamines B complex deficiency on inactivation of estrone in the liver. *Endocrinology*, 1942, **31**, 109.

98. Segaloff (A.) & Dunning (W. F.). — The inactivation of α estradiol by imbred rats. *Endocrinology*, 1946, **39**, 289.

99. Segaloff (A.) & Nelson (W. O.). — Absorption and metabolism of estrogens. Estrogen assay by intrasplenic injection. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1941, **48**, 33.

100. Shipley (R. A.) & Gyorgy (P.). — Effect of dietary hepatic

injury on inactivation of estrone. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1944, **57**, 52.

101. Silberstein (F.), Molnar (K.) & Engel (P.). — Uber Zerstörung von Menforman in Blut und in Organen. *Klin. Wochenschr.*, 1933, **12**, 1694.

102. Singher (H. O.), Kensler (C. J.), Taylor (H. C.), Rhoads (C. P.) & Unna (K.). — Effect of vitamin deficiency on estradiol inactivation. *Journ. Biol. Chem.*, 1944, **154**, 79.

103. Smith (O. W.). — Futter studies on pituitary responses to oxydative inactivation product of estrone. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1945, **59**, 242.

104. Smith (O. W.) & Smith (G. V.). — Estrogen and progestin metabolism in pregnant women. *Am. J. Obst. and Gyn.*, 1940, **39**, 405.

105. Stroud (S. W.). — Recovery of injected estrogenic substances from rabbit urine. *J. Endocrinology*, 1939, **1**, 201.

106. Szego (C.) & Roberts (S.). — Estrogen activity in eviscerated rat. *Endocrinology*, 1945, **36**, 104.

107. Talbot (N. B.). — Inactivation of endogenous estrogen by liver. *Endocrinology*, 1939, **25**, 601.

108. Trentin (J. J.) & Turner (C. W.). — Effect of ultra-violet irradiation on biological activity of α estradiol benzoate. *Endocrinology*, 1948, **42**, 448.

109. Twombly (G. M.), Clintern (Mc) & Engelman (M.). — Tissue localisation and excretion routes of radioactive dibromestrone. *Am. J. Obst. and Gyn.*, 1948, **56**, 260.

110. Unna (K), Singher (H. O.), Kensen (C. J.), Taylor (H. C.) & Rhodas (C. P.). — Effect of dietary protein on riboflavin levels and on inactivation of estradiol. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944, **55**, 254.

111. Van Wagenen (G.) & Gardner (W. U.). — Functional intrasplenic ovarian transplants in monkeys. *Endocrinology*, 1950, **46**, 265.

112. Vivien (J. H.). — Comportement des greffes intraviscérales de gonades chez la souris albinos : l'ovaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1948, t. CXLII, p. 1006.

113. Zondek (B.). — Uber das Schicksal des Follikelhormones (Folliculin) im Organismus. *Skandinav. Arch. f. Physiol.*, 1934, **70**, 133.

114. Zondek (B.). — The fate of follicular hormones in the living body. *Lancet*, 1934, **2**, 356.

115. Zondek (B.) & Black (R.). — Estrone clearance test in infectious hepatitis. *J. Clin. Endocrin.*, 1947, **7**, 519.

116. Zondek (B.) & Sklow (J.). — An enzyme which inactivates estrone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, **49**, 629.

117. Zondek (B.) & Sulman (F.). — Inactivation of stilbestrol by liver *in vitro*. *Endocrinology*, 1943, **33**, 333.

Bordeaux. — Impr. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.